



Rekomendacja nr 2/2024

z dnia 29 stycznia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas)

we wskazaniu: mykobakterioza płuc

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie uwzględniono przegląd systematyczny Zangiabadian 2022, do którego włączono 3 badania randomizowane: Olivier 2017, Griffith 2018 (CONVERT), Winthrop 2021 (kontynuacja badania CONVERT), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAI (amikacyna liposomalna do inhalacji) w leczeniu mykobakteriozy płuc wywołanej *Mycobacterium avium Complex* (MAC). Włączono również jedno badanie kohortowe Griffith 2021 obejmujące pacjentów z badania CONVERT.

Wyniki przeglądu Zangiabadian 2022 wskazują, że dodanie amikacyny liposomalnej w nebulizacji do standardowego schematu leczenia może zwiększyć współczynnik konwersji posiewu płwociny i pomóc w uzyskaniu trwałego negatywnego wyniku posiewu płwociny. Ponadto przedłużona terapia LAI wykazuje korzyści u pacjentów ze stwierdzoną opornością na terapię początkową.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przypadku niepowodzenia standardowego leczenia po 6 miesiącach od jego rozpoczęcia można rozpocząć stosowanie amikacyny liposomalnej w nebulizacji.

Populacja wnioskowana dotyczy pacjenta dorosłego z rozpoznaniem mykobakteriozy płuc, III grupa w klasyfikacji Rynyona, kilkakrotnie hospitalizowanego w okresie ostatnich co najmniej dwóch lat i leczonego wieloma schematami leczenia, z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy i makrolidy, z progresją choroby.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że roczny koszt importu produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal może wynieść od ok. 283 tys. zł (w przypadku terapii przez 6 miesięcy) do 850 tys. zł (w przypadku terapii przez 18 miesięcy). Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym czasem trwania leczenia ARIKAYCE liposomal, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie ARIKAYCE liposomal byłoby wskazane.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 t.j. z późn.).

Problem zdrowotny

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (*non-tuberculous mycobacteria* – NTM, *mycobacteria other than tuberculosis* – MOTT).

NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie i w zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar tych drobnoustrojów. Mykobakteriozy występują głównie u osób zakażonych HIV (stanowiąc u nich chorobę wskaźnikową AIDS), leczonych inhibitorami TNF, osób, które przebyły gruźlicę, chorych na pylicę płuc, chorych na mukowiscydozę, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i u osób z rozstrzeniami oskrzeli oraz alkoholików. Wyodrębniono do tej pory >150 gatunków NTM, 25 z nich jest chorobotwórczych, z czego 10 jest przyczyną większości mykobakterioz (w Polsce najczęściej izolowany jest *M. kansasii*). U osób zakażonych HIV prątki niegruźlicze wywołują zwykle zmiany pozapłucne i rozsiane, najczęstszą przyczyną uogólnionej mykobakteriozy u nich jest *Mycobacterium avium complex* (MAC). Według raportu NIZP-PZH z 2023 r., liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2022 roku wyniosła 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano 64,4% pacjentów.

Według raportu NIZP-PZH z 2023 r., liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,25/100 000) a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74% oraz 64,4% przypadków.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie A31.0 Płucne zakażenia prątkowe. Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*: - *avium*; - *intracellulare* [*Battey bacillus*]; - *kansasii* (główne lub współistniejące) wyniosła 610 w I półroczu 2023 r.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe substancje czynne, stosowane w mykobakteriozie płuc w ramach refundacji aptecznej: ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazidem, ryfampicyna, pyrazynamid, ofloksacylina; chlorowodorek etambutolu; klarytromycyna.

Dodatkowo, opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne stanowią także: azytromycyna, amikacyna i.v., moksyflokscacylina oraz streptomycyna.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzono następujące preparaty:

- Mycobutin (ryfabutylna) kapsułki 150 mg, 30 kapsułek;
- Cyclorine (cykloseryna) kapsułki 250 mg, 60 kapsułek;
- Lamprene (klofazymina) kapsułki 100 mg, 100 kapsułek;
- Trecator (etionamid) tabletki 250 mg, 100 tabletek;
- Ethide (etionamid) tabletki 250 mg, 120 tabletek.

Ww. produkty lecznicze podawane są w schematach, które zależą m.in. od rodzaju prątków, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym uznaje się, że produkt leczniczy Arikayce liposomal nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Amikacyna jest antybiotykiem należącym do grupy aminoglikozydów. Jej działanie polega na zaburzaniu wytwarzania białek potrzebnych bakteriom do budowania ścian komórkowych, uszkadzając w ten sposób bakterie i ostatecznie je zabijając. W leku tym amikacyna jest zawarta w niewielkich cząsteczkach tłuszczowych zwanych liposomami, co umożliwia jej dłuższe pozostawanie leku w płucach.

Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. *non-tuberculous mycobacterial*, NTM) *Mycobacterium avium* Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Odnaleziono przegląd systematyczny Zangiabadian 2022, do którego włączono:

- 3 badania RCT, obejmujące dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu płwociny pod względem MAC, u których zastosowano amikacynę liposomalną do nebulizacji (590 mg LAI raz dziennie) w monoterapii lub jako terapię dodaną do terapii schematem wielolekowym (GBT):
 - Olivier 2017 – do badania włączono 19 pacjentów, w tym 12 do grupy LAI i 7 do grupy GBT. Okres leczenia wyniósł 3 miesiące;
 - Griffith 2018 (CONVERT) – do badania włączono 336 pacjentów (średni wiek 64,7 lat), w tym 224 do grupy LAI+GBT oraz 112 do grupy GBT. Okres leczenia wyniósł od 6 do 16 miesięcy;
 - Winthrop 2021 (kontynuacja badania CONVERT) – do badania włączono 73 pacjentów uprzednio stosujących LAI oraz 90 niestosujących wcześniej LAI. Okres leczenia wyniósł 12 miesięcy.
- 1 badanie kohortowe Griffith 2021, do którego włączono 75 pacjentów z badania RCT CONVERT (65 pacjentów do grupy LAI+GBT oraz 10 pacjentów do grupy GBT), u których wystąpiła konwersja posiewów płwociny do 6 miesiąca oraz kontynuacja leczenia przez 12 miesięcy, a następnie obserwacja po zakończeniu leczenia.

Dodatkowo włączono przegląd Raaijmakers 2021, dotyczących wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii amikacyną podawanej w formie dożyłnej, w postaci do inhalacji oraz w postaci liposomalnej do nebulizacji w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność

W badaniu Olivier 2016 u 91,6% pacjentów stosujących LAI oraz u 42,8% w grupie stosującej GBT odnotowano konwersję posiewu płwociny w 84. dniu (ok. 3 mies. terapii).

W badaniu CONVERT (Griffith 2018) stosowanie amikacyny liposomalnej (LAI) wiązało się z powodzeniem terapii zdefiniowanym jako konwersja posiewów płwociny w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii u 29%, w porównaniu do 8,9% pacjentów stosujących GBT (OR=4,22 (95% CI: 2,08; 8,57), $p<0,001$).

Do badania Winthrop 2021 włączono pacjentów, u których na koniec badania CONVERT (6 mies. od rozpoczęcia terapii) uzyskano dodatni wynik posiewu, zarówno z grupy, która wcześniej stosowała LAI, jak i grupy GBT. W grupie pacjentów, która w badaniu CONVERT stosowała GBT, konwersję posiewu płwociny odnotowano u 33,3% w 12 miesiącu po zmianie terapii na LAI, w porównaniu do 13,7% pacjentów z grupy stosującej już wcześniej LAI.

Do badania Griffith 2021 włączono pacjentów, którzy w badaniu CONVERT w 6 mies. terapii mieli odnotowaną konwersję posiewu płwociny w obu grupach i oceniono wśród nich utrzymującą się konwersję po 12 mies. przedłużonej terapii. U 63,1% pacjentów z grupy stosującej LAI+GBT uzyskano trwałą odpowiedź po 12 mies. przedłużonej terapii, w porównaniu do 30% pacjentów w grupie stosującej GBT. Dodatkowo w przeglądzie przedstawiono informację, że w grupie LAI+GBT u 46,2% pacjentów po 12 mies. od zakończenia powodzeniem leczenia osiągnięto trwałą konwersję posiewu płwocin, w porównaniu do 0% z grupy GBT (u żadnego pacjenta nie odnotowano trwałej konwersji posiewu).

Autorzy przeglądu Zangiabadian 2022 wskazali, że dodanie amikacyny liposomalnej w nebulizacji do standardowego schematu leczenia może zwiększyć współczynnik konwersji posiewu płwociny i pomóc w uzyskaniu trwałego negatywnego wyniku posiewu płwociny. Ponadto przedłużona terapia LAI wykazuje korzyści u pacjentów ze stwierdzoną opornością na terapię początkową.

Bezpieczeństwo

W badaniu Griffith 2018 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) zgłoszono odpowiednio u 98,2% i 91,1% pacjentów w grupie LAI+GBT i GBT. U pacjentów najczęściej zgłaszano TEAEs związane z układem oddechowym odpowiednio 87,4% i 50% w grupie LAI+GBT i GBT. Wszystkie oceniane zdarzenia niepożądane w badaniu Griffith 2018 występowały częściej w grupie LAI+GBT niż w grupie GBT. W przedłużonej fazie badania CONVERT (publikacja Winthrop 2021) oraz w badaniu obserwacyjnym Griffith 2021 nie odnotowano innych niż w badaniu CONVERT zdarzeń niepożądanych związanych z terapią LAI.

Porównanie amikacyny podawanej w formie dożylniej, w postaci do inhalacji oraz w postaci liposomalnej do nebulizacji (Raaijmakers 2021)

Autorzy przeglądu Raaijmakers 2021 wskazali, że amikacyna podawana dożylnie jest podstawą leczenia *M. abscessus*. Wskazano, że w odnalezionych badaniach (Kwak 2019, Diel 2017), konwersja posiewu płwociny u pacjentów z zakażeniem *M. abscessus* leczonych amikacyną i.v. wynosi 41–45% oraz 27% u pacjentów z zakażeniem *M. abscessus subsp. abscessus* oraz do 70% u pacjentów wrażliwych na terapię makrolidami z zakażeniem *M. abscessus subsp. Massiliense*.

W 4 na 35 badań włączonych do przeglądu (Davis 2007, Olivier 2014, Yagi 2017, van Ingen 2018) oceniono skuteczność stosowania u pacjentów amikacyny poprzez wdychanie preparatu przeznaczonego do wlewu dożylnego przy pomocy nebulizatora, jako uzupełnienie standardowej wielolekowej terapii opartej na makrolidach. W badaniu Davis 2007 u 6 pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC opornym na makrolidy zastosowano amikacynę (dawka 15 mg/kg m.c. za pomocą nebulizatora stosowaną wziewnie raz dziennie) jako uzupełnienie schematu podstawowego zawierającego makrolidy, u 67% (4/6) osiągnięto konwersję posiewu płwociny, z czego u 2 pacjentów później doszło do ponownej infekcji. W przeglądzie Raaijmakers 2021 przywołano również wyniki badań retrospektywnych: Olivier 2014 (dawka 250 mg amikacyny wziewnie raz

dziennie, N=5), Yagi 2017 (dawka 15 mg/kg m.c. amikacyny wziewnie za pomocą nebulizatora raz na dobę przez co najmniej 3 miesiące, N=21) oraz van Ingen 2018 (dawka 500 mg amikacyny wziewnie raz na dobę lub 3 razy w tyg., N=52) gdzie konwersję posiewu płwociny odnotowano odpowiednio u 20%, 38% i 33% pacjentów.

W przeglądzie Raaijmakers 2021 przywołano wyniki badania rejestracyjnego Griffith 2018 (CONVERT, RCT, III fazy) przeprowadzonego u pacjentów opornych na makrolidy ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC. Badanie to wykazało, że konwersję posiewu płwociny odnotowano u 29% (65/224) pacjentów w ramieniu interwencji (amikacynę liposomalną w nebulizacji), w połączeniu z terapią opartą na wytycznych (GBT) w porównaniu z zaledwie 9% (10/112) pacjentów w grupie stosującej jedynie GBT.

Jedynie w badaniu II fazy (Olivier 2017), do którego włączono 32 pacjentów z zakażeniem zdiagnozowanym jako *M. abscessus*, z których 15 zostało losowo przydzielonych do ramienia interwencji. U 1 (7%) pacjenta ze zdiagnozowanym zakażeniem *M. abscessus* w ramieniu interwencji i 1 (6%) w ramieniu placebo osiągnięto konwersję posiewu płwociny do 84. dnia, czyli punktu końcowego badania. U dwóch innych pacjentów konwersja hodowli nastąpiła w fazie otwartej badania. Dalsze badania dot. amikacyny liposomalnej w nebulizacji obejmowały wyłącznie pacjentów opornych na makrolidy ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Arikayce liposomal najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu oddechowego były dysfonia (42,6%), kaszel (30,9%), duszność (14,4%), krwioplucie (10,9%), ból jamy ustnej i gardła (9,2%) i skurcz oskrzeli (2,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane nie dotyczące układu oddechowego to: zmęczenie (7,2%), biegunka (6,4%), infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (6,2%) i nudności (5,9%). Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) (1,5%), krwioplucie (1,2%) i infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (1,0%).

Ograniczenia

Badanie RCT CONVERT oraz jego przedłużona faza (publikacja Winthrop 2021) to badania prowadzone metodą otwartej próby. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. przebiegu leczenia schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/IDSA z 2007 r. Ponadto brak jest szczegółowych danych dotyczących odsetka włączonych pacjentów, u których zdiagnozowano poszczególne gatunki prątków z rodzaju *Mycobacterium avium Complex*.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena produktu leczniczego Arikayce liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg wynosi 43 462,88 zł za opakowanie 28 ampułek.

W 2021 r. wydano:

- 1 zgodę na refundację Trecator (etionamid) dla 1 pacjenta,
- 1 zgodę na refundację Cyclorine (cycloserine) dla 1 pacjenta;
- 2 zgody na refundację Lamprene (clofazimine) dla 3 pacjentów.

Dodatkowo w trakcie oceny jest produkt leczniczy Mycobutin (rifabutin).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z ChPL Arikayce liposomal, przyjęto dzienne zużycie preparatu na poziomie 590 mg (1 fiolka leku na dobę) oraz czas leczenia wynoszący od 6 do 18 miesięcy (min. 6 miesięcy, maks. 18 miesięcy).

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego dla jednego pacjenta wyniosą:

- w wariancie minimalnym (6 miesięcy): 283 285 zł;
- w wariancie maksymalnym (18 miesięcy): 849 855 zł.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami oszacowań jest niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Arikayce liposomal.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PGE 2015, PTN/AIDS 2023; ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020; BTS 2017; ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2022).

Wytyczne PGE 2015 zalecają amikacynę (w formie podskórnej) w przypadku zakażenia *Mycobacterium abscessus* i *Mycobacterium fortuitum*. W przypadku zakażeń *Mycobacterium avium complex* (MAC) odnoszą się jedynie do początkowej fazy leczenia. Z kolei wytyczne PTN AIDS 2023 zalecają schemat uwzględniający amikacynę podskórną w zakażeniach MAC w kolejnej linii leczenia.

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 w przypadku pacjentów z zakażeniem MAC zaawansowanym lub opornym na makrolidy zalecają stosowanie w terapii początkowej m.in. amikacyny w postaciach pozajelitowych, natomiast wzwienne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie. Dołączenie amikacyny liposomalnej (zamiast wyłącznie standardowego schematu leków doustnych) do schematu leczenia MAC zalecane jest w przypadku pacjentów, u których nie przyniosła efektów terapia stosowana przez co najmniej 6 miesięcy. Zalecenia ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 nie wymieniają amikacyny liposomalnej w przypadku leczenia zakażeń *M. kansasii*, *M. xenopi* i *M. abscessus*, w zaawansowanej postaci zakażeń *M. xenopi* sugerują natomiast dodanie do schematu leczenia amikacyny pozajelitowej/wziennej.

Rekomendacje BTS 2017 również nie odnoszą się do stosowania amikacyny liposomalnej, natomiast przy zakażeniach MAC opornych na makrolidy zalecają dodanie amikacyny w postaci do wstrzykiwań. Według BTS 2017 amikacyna w nebulizacji powinna być wzięta pod uwagę w przypadku, gdy dożylna i domięśniowa droga podania jest niepraktyczna albo przeciwwskazana, lub gdy konieczna jest dłuższa terapia aminoglikozydami. Analogiczne zalecenia stosowania amikacyny w tych postaciach dotyczą zakażeń *M. xenopi* i *M. abscessus*.

Amikacyna liposomalna nie znalazła się w opublikowanych zaleceniach dot. mniej powszechnych gatunków prątków niegruźliczych (zalecenia konsensusu ekspertów z 2022 r.), wytyczne odniosły się jedynie do formy podskórnej amikacyny przy leczeniu zakażeń *M fortuitum*, *M genavense*, *M malmoense*, *M szulgai*, *M simiae*.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych (ZIN 2020, HAS 2021, SMC 2021, AWMSG 2021, NHS 2022) oraz jedną pozytywną warunkową (NCPE 2022) rekomendację refundacyjną dla leku Arikayce liposomal w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Ponadto odnaleziono rekomendację niemiecką G-BA 2021, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania leku Arikayce liposomal w powyższej populacji.

W pozytywnej rekomendacji ZIN 2020 wskazano, że dołączenie leku Arikayce liposomal do wielolekowego schematu leczenia przeciwbakteryjnego wykazuje wartość dodaną w leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. HAS zaznaczyło, że objęcie refundacją leku nie będzie miało istotnego wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji. Ponadto podkreślono, że lek zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad pacjentami w ww. wskazaniu. W rekomendacji SMC 2021 wskazano, że dodanie terapii Arikayce liposomal do standardowego leczenia preparatami doustnymi zalecanymi przez wytyczne w populacji pacjentów dorosłych z zakażeniami płuc wywołanymi przez prątki niegruźlicze (MAC) znacząco poprawia odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem posiewu płwociny po 6 mies., jaki i po 3 mies. po zakończeniu leczenia. Natomiast w rekomendacji AWMSG 2021 podkreślono, że podanie amikacyny liposomalnej za pomocą urządzenia do nebulizacji pozwala na dostarczenie substancji czynnej w zwiększonym stężeniu i zmniejszenie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych, w odróżnieniu od amikacyny podawanej dożylnie, która charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W dokumencie NHS 2022 panel ekspertów klinicznych zaznaczył, że około 40% pacjentów nie reaguje na terapię GBT, a zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* (MAC) charakteryzuje się śmiertelnością w ciągu 5 lat z jakiegokolwiek przyczyny wynoszącą $\geq 25\%$.

W dokumencie NCPE 2022 zaznaczono, że pozytywna warunkowa decyzja dot. pacjentów, u których zawiodła terapia zalecana przez wytyczne stosowana przez 6 mies.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.11.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2445.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2023 z dnia 8 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arikayce liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2023 z dnia 8 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arikayce liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: mykobakterioza płuc;

2. Raport nr OT.4211.30.2023 „ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: mykobakterioza płuc”.
Data ukończenia opracowania: 2 stycznia 2024 r.